

靶向KRAS G12突变肿瘤药物的作用机制及研究进展

郑金蓉, 郎靖瑜, 毛佳, 孟秋韵, 孟渝维, 张世谱, 卿晨*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

收稿日期: 2025年3月21日; 录用日期: 2025年4月12日; 发布日期: 2025年4月23日

摘要

Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)是人类癌症中常见的突变癌基因, KRAS G12突变是KRAS最常见的突变类型。突变导致KRAS蛋白在细胞信号转导中持续活化, 促进肿瘤的生长与转移。尽管KRAS在过去被视作不可成药的靶点, 但近年来已有多款KRAS G12C靶向药物上市或进入临床研究阶段。本文对各类KRAS G12抑制剂的代表化合物、作用机制及生物活性的研究进展进行综述, 旨在为KRAS G12小分子抑制剂抗肿瘤药物的开发提供思路 and 参考。

关键词

KRAS突变, 靶向治疗, 共价抑制剂, 临床研究

Mechanism of Action and Research Progress of Drugs Targeting KRAS G12-Mutant Tumors

Jinrong Zheng, Jingyu Lang, Jia Mao, Qiuyun Meng, Yuwei Meng, Shipu Zhang, Chen Qing*

Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Medicines & School of Pharmaceutical Sciences, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Mar. 21st, 2025; accepted: Apr. 12th, 2025; published: Apr. 23rd, 2025

Abstract

The Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) is a frequently mutated oncogene in human cancers, with the KRAS G12 mutation being the most common type of KRAS mutation. This mutation

*通讯作者。

文章引用: 郑金蓉, 郎靖瑜, 毛佳, 孟秋韵, 孟渝维, 张世谱, 卿晨. 靶向 KRAS G12 突变肿瘤药物的作用机制及研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2025, 15(2): 77-89. DOI: 10.12677/wjcr.2025.152011

leads to the continuous activation of the KRAS protein in cellular signal transduction, promoting tumor growth and metastasis. Although KRAS was historically considered an undruggable target, several KRAS G12C-targeted drugs have been approved or entered clinical research stages in recent years. This article reviews the representative compounds, mechanisms of action, and research progress on the biological activities of various KRAS G12 inhibitors, aiming to provide insights and references for the development of small-molecule inhibitors targeting KRAS G12 in anti-tumor drug discovery.

Keywords

KRAS Mutation, Targeted Therapy, Covalent Inhibitors, Clinical Research

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

RAS 鸟苷三磷酸酶(GTP 酶)的激活调节许多驱动细胞存活、生长、分裂和增殖的信号通路,其家族成员包括 KRAS、HRAS 和 NRAS [1],其中 KRAS 是细胞存活、生长和迁移等过程的关键调节因子,是恶性肿瘤中最常见的突变致癌因素之一。KRAS 突变主要是导致编码氨基酸错义替换的碱基突变,集中在 G12、G13 和 Q61 三个位点[2],G12 位密码子突变是最常见的。对于 KRAS G12 位点,特异性突变体比例因肿瘤类型而异。在非小细胞肺癌中,KRAS G12C (41%)是最主要的类型,其次是 G12V (22%)、G12D (12%) [3]。在 CRC 中,KRAS G12D (30%~40%)是最普遍的亚型,G12V 的突变率与 G12D 相似;G13D 约为 20%~30%,G12S、G12A、G12C 仅占总突变的 5% [4]。PC 的 KRAS 突变频率最高,其中 G12D (39%)是最普遍的突变类型,其次是 G12V (33%) [5]。

几十年来,人类为开发 KRAS 小分子抑制剂付出了巨大的努力,但依然困难重重。一方面,KRAS 蛋白表面光滑,缺少与小分子化合物结合的口袋,并且 KRAS 蛋白与底物 GTP 具有皮摩尔(10^{-12})级的高亲和系数,增加了小分子化合物与 KRAS-GTP 位点竞争性结合的难度[6];另一方面,KRAS 上下游信号通路广泛且复杂,激活后会引发多条下游信号通路的级联反应[7],且靶向突变型 KRAS 活性位点的药物分子通常也能靶向野生型 KRAS,进而引起较大的毒性和不良反应,给小分子抑制剂的开发带来极大困难。目前,仅有四个靶向 KRAS G12C 的抑制剂批准上市,其它大多仍处于临床探索阶段。

2. KRAS 蛋白的结构和功能

KRAS 蛋白由 KRAS 基因编码,大小为 21 kDa,具有 GTP 酶活性。KRAS 蛋白包含 N 端高度保守的 G 结构域和 C 端的高变域[8],G 结构域由 P 环、Switch I 和 Switch II 区域组成,Switch I 和 II 区域对于促进 GTP/GDP 循环中 KRAS 蛋白的激活至关重要[9]。P 环和 Switch II 是 KRAS 最常见的突变区域,目前许多 KRAS G12 抑制剂都与这些区域的突变位点结合。

KRAS 其上游激活信号为表皮生长因子(EGF)、血小板源性生长因子(PDGF)和成纤维细胞生长因子(FGFs)等激活的膜受体酪氨酸激酶(RTKs)。正常情况下,KRAS 在 GTP 结合和 GDP 结合之间转换。KRAS 具有内在的 GTP 酶活性,它能将活性状态下结合在 KRAS 的 GTP 水解为 GDP,从而进入非活性状态。当细胞接收到相关刺激信号,在 GEF (鸟苷酸交换因子)协助下,KRAS 与 GDP 的亲合力降低,GDP 被 GTP 取代。GTP 具有比 GDP 更高的亲和力和细胞浓度[10] [11]。KRAS 与 GTP 的结合改变了其 G 结构

域的 Switch I 和 II 构象, 随后激活的 KRAS 以单体或二聚体的形式与下游分子结合, 触发下游信号级联反应。

KRAS 作为分子开关, 响应上游 RTKs 的激活, 调节下游 RAF-MEK-ERK、PI3K-Akt-mTOR 和 RALGDS-RAL 等信号通路[12]。RAF-MEK-ERK 通路是 KRAS 信号转导的经典下游靶标, KRAS 激活 RAF 激酶(如 BRAF), 磷酸化级联传递至 MEK 和 ERK, 促进细胞周期蛋白(如 Cyclin D1)表达, 驱动细胞增殖并抑制凋亡; 在 PI3K-AKT-mTOR 通路中, KRAS 与 PI3K 催化亚基 p110 结合, 催化 PIP2 生成 PIP3, 激活 AKT 并进一步调控 mTOR, 介导细胞增殖、分化、代谢重编程(如糖酵解增强)及抗凋亡[6]; RALGDS-RAL 通路是 KRAS 信号网络的关键分支之一, 在 RALGDS-RAL 通路中, KRAS 结合 RALGDS, 催化 RAL 蛋白的 GDP/GTP 交换, 调控囊泡运输、细胞迁移及转录因子活性[13]; 这些通路在细胞重要生物学过程中发挥关键作用。

3. KRAS 基因突变与肿瘤

KRAS 突变与肿瘤发生发展高度相关。KRAS G12 位密码子是最常见的突变位点, 包括 G12C、G12D、G12V 等, 这些突变抑制了 GTP 的水解及 KRAS-GTP 向 KRAS-GDP 的转换, 使 KRAS 持续激活, 从而持续激活下游信号通路, 持续的信号激活促进细胞的异常增殖, 引发细胞发生恶性转化, 是恶性肿瘤发展的重要驱动因素。KRAS G12 突变普遍存在于非小细胞肺癌(NSCLC, 25%~30%)、结直肠癌(CRC, 40%)和胰腺癌(PC, 90%)中, 并与肿瘤的不良预后密切相关[14]-[16]。

KRAS 突变还通过改变肿瘤微环境(TME)促进肿瘤的进展和免疫逃逸。研究表明, 与野生型 KRAS 相比, KRAS G12C 突变体可导致 PD-L1 水平显著升高, 促进免疫抑制的微环境[17]。KRAS 突变中常发生与 TP53、STK11 或 KEAP1 等基因的特异性共突变, 共突变在 KRAS 突变的肿瘤可导致不同的免疫调节作用。在 KRAS G12D/TP53 共突变肿瘤, PD-L1 水平和免疫细胞浸润(M1 巨噬细胞和 NK 细胞等)的表达显著降低[18]。肿瘤中 KRAS G12V 突变驱动肿瘤细胞分泌 IL10 和 TGF β 1, 从而诱导免疫抑制性 Tregs 细胞的增加[19]。

KRAS G12 突变也与肿瘤治疗的耐药性密切相关。在 KRAS G12C 突变肿瘤, 与 GTP 结合的 KRAS 蛋白数量决定了对 KRAS G12C 抑制剂的敏感性, 当 KRAS G12C 处于失活的 GDP 结合状态时, KRAS G12C 抑制剂会相互作用并阻断 KRAS G12C, KRAS-GTP 与 KRAS-GDP 的比率增加会导致对 KRAS G12C 抑制剂的耐药性[20]。KRAS G12 突变, 如 G12C 和 G12D 都可能通过改变肿瘤微环境(TME)导致对免疫检查点抑制剂的耐药性[21]。

以上研究结果显示, KRAS G12 的突变与肿瘤免疫抑制性微环境重塑及肿瘤耐药性密切相关, 也可能导致对肿瘤免疫检查点抑制剂疗效的影响。

4. 直接靶向 KRAS 突变体的抑制剂

2013 年, Shokat 及其同事发现了 KRAS G12C 的突变在 KRAS 蛋白产生了一个易于靶向结合的口袋 Switch II P [22], 该口袋在 KRAS 与 GDP 结合的非活性状态下暴露, 可提供稳定的药物-蛋白质相互作用靶点。这是直接靶向 KRAS G12 突变位点的一个重大突破, 使得直接靶向 KRAS G12 突变体抑制剂的研发成为可能。目前直接靶向 KRAS G12 突变位点小分子抑制剂的研究主要集中于 KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V 和 Pan-KRAS 抑制剂, 许多小分子正处于临床研究阶段。有关 KRAS G12S、KRAS G12R、KRAS G12A 抑制剂的报道较为罕见, 目前尚无进入临床研究抑制剂的报道。

4.1. KRAS G12C 抑制剂

KRAS G12C 突变是 12 位甘氨酸(Gly)替换为半胱氨酸(Cys), 在 NSCLC 中最为常见。KRAS G12C 抑

制剂利用突变体半胱氨酸的强亲核性和不可逆性与 KRAS G12C 的 Switch II 区域结合[12],将 KRAS G12C 稳定在非活性状态,并通过抑制 KRAS 信号转导发挥抗肿瘤作用。目前有四种针对 KRAS G12C 突变位点的小分子抑制剂获批准上市。

Sotorasib (AMG510, 索托拉西布)是首个进入临床试验的 KRAS G12C 抑制剂,已于 2021 年 5 月经美国 FDA 加速批准用于治疗 KRAS G12C 突变型局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者[23]。为了进一步评估 Sotorasib 的临床价值,CodeBreaK 200 的 3 期试验比较了 Sotorasib 与多西他赛在 NSCLC 患者中的疗效,结果显示, Sotorasib 在 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者中显示出优于多西他赛的无进展生存期(PFS)和客观缓解率(ORR),但在总生存期(OS)方面未显示出显著差异。目前, Sotorasib 联合 FGFR 抑制剂、PD-1 抑制剂、RAF/MEK 抑制剂使用的临床研究正在评估。

Adagrasib (阿达格拉西布)与 Sotorasib 相比具有更好的药代动力学特性,其半衰期长达 23 h,且有良好的中枢神经渗透性[24]。该药物于 2022 年 12 月经美国 FDA 批准用于治疗携带 KRAS G12C 突变的局部或转移性 NSCLC [25],或与西妥昔单抗联用治疗 CRC [26]。据报道, Adagrasib 可以重塑肿瘤微环境,并增强了肿瘤对免疫检查点抑制剂的敏感性,与 Sotorasib 相似[27]。在一项纳入 148 名携带 KRAS G12C 突变的晚期 NSCLC 患者的 2 期临床研究中[28], Adagrasib 联合帕博利珠单抗治疗后,在 PD-L1 TPS (肿瘤细胞阳性比例分数)≥50%的患者中客观缓解率(ORR)为 63%, DCR 为 84%,为其潜在的长期影响提供了初步证据。已开展的一项 III 期临床试验将进一步研究 Adagrasib 联合帕博利珠单抗在携带 KRAS G12C 突变、PD-L1 TPS ≥ 50%的 NSCLC 患者中的疗效和安全性[29]。

IBI351 是一款强效不可逆靶向 KRAS G12C 抑制剂,临床前研究表明 IBI351 对 G12C 具有高选择性,其作用机制与其他 KRAS G12C 靶向抑制剂相似。一项 2 期临床试验中,单药治疗显著提高了 116 例既往接受过治疗的 KRAS G12C 突变 NSCLC 患者的 ORR (49.1%),中位 PFS 为 9.7 个月,患者整体耐受良好[30]。作为中国首个 KRAS G12C 抑制剂,该药已于 2024 年获得国家药品监督管理局(NMPA)附条件批准上市,用于至少接受过一种系统性治疗的 KRAS G12C 突变晚期 NSCLC 的成人患者。

D-1553 在临床前研究中选择性地抑制多种 KRAS G12C 细胞系的活力,亦显示出有效的体内抗肿瘤活性,口服具有高的生物利用度和中枢神经组织渗透性[31]。一项 2 期临床试验评估了 123 名晚期或转移性 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者接受 D-1553 (600 毫克, BID)的治疗效果, ORR 为 50%、DCR 为 89%、中位 PFS 为 7.6 个月[32],显示出与 Sotorasib 和 Adagrasib 相似的疗效。2024 年 11 月 D-1553 已在中国上市用于治疗至少接受过一种系统性治疗的 KRAS G12C 突变型的 NSCLC 成人患者。

JDQ443 是一款具有高效选择性、结构新颖、与 GDP 结合的 KRAS G12C 突变体共价抑制剂。JDQ443 以不同于 Sotorasib 和 Adagrasib 的方式与 KRAS G12C switch-II 口袋不可逆结合,避免了与 H95 残基的直接相互作用。目前评估 JDQ443 单剂作为局部晚期或转移性 KRAS G12C 突变的 NSCLC 2 期临床实验正在进行,最新数据显示其中位治疗持续时间为 4.9 个月, ORR 为 57.1% [33]。目前, JDQ443 单药和 JDQ443 与 TNO155 (SHP2 变构抑制剂)或替雷利珠单抗联合治疗晚期实体瘤患者的临床研究也正在进行中。

JAB-21822 是一种新型口服的 KRAS G12C 共价抑制剂。研究发现, JAB-21822 在 EGFR 或 KEAP1 野生型患者中的 ORR 远高于其突变型,但对于 STK11 突变与否无显著影响[34]。一项评估 JAB-21822 作为单药治疗携带 KRAS G12C、STK11 突变和野生型 KEAP1 的晚期肿瘤患者的 2 期临床试验与一项评估 JAB-21822 单药治疗在患有晚期 KRAS G12C 突变 PC 成人患者的 2 期临床试验正在招募中。

GDC-6036 对 KRAS G12C 突变细胞系的选择性是非 KRAS G12C 突变细胞系的 18,000 倍以上[35], IC₅₀ 为 0.0029nM,显示出比其它 KRAS G12C 突变抑制剂更高的效力和选择性。在一项纳入 137 例患者 (60 例 NSCLC, 55 例 CRC, 22 例其它实体瘤)的 1 期临床试验中[26],患者的 ORR 和中位 PFS 在数据上

优于 Sotorasib 或 Adagrasib，显示出极大的治疗潜力。

LY3537982 是礼来公司继 LY3499446 临床开发遭遇失败后推出的新一代 KRAS G12C 突变蛋白共价抑制剂。LY3537982 在 KRAS-G12C 突变型 H358 肺癌细胞系中的 IC₅₀ 值为 3.35 nM，效果远优于 Sotorasib (47.9 nM)和 Adagrasib (89.9 nM)。在携带 KRAS G12C 突变的多个异种移植瘤或患者来源的异种移植瘤 (PDX)模型中，LY3537982 在 3~30 mg/kg QD 或 BID 时表现出从完全消退到显著抑制肿瘤生长的效果 [36]。一项 LY3537982 在 KRAS G12C 突变晚期实体瘤患者的 1 期临床研究(NCT04956640)结果显示，在 24 名 PC 患者中的 ORR 为 46%，中位 PFS 为 6.4 个月[37]。部分 KRAS G12C 抑制剂的临床研究进展见表 1。

Table 1. Clinical research progress of KRAS G12C inhibitors
表 1. KRAS G12C 抑制剂临床研究进展

化合物名称	研发公司	NCT 编号	全球适应症在研状态
Sotorasib	安进制药	NCT06582771	批准上市：非小细胞肺癌，结直肠癌
		NCT05451056	临床 III 期：非小细胞肺癌脑转移，非鳞状
		NCT05398094	非小细胞肺癌
		NCT05118854	临床 II 期：实体瘤
		NCT05920356	临床 I/II 期：胰腺癌
Adagrasib	Mirati Therapeutics	NCT05074810	临床 I 期：中枢神经系统肿瘤
		NCT04613596	批准上市：非小细胞肺癌，结直肠癌
		NCT05853575	临床 II 期：非鳞状非小细胞肺癌，非小细
		NCT06248606	胞肺癌脑转移
		NCT06497556	临床 I/II 期：实体瘤，胰腺癌，消化道癌，
		NCT06412198	胆道癌
		NCT05634525	临床 I 期：胃肠道肿瘤，乳腺癌，子宫癌，
IBI351	信达生物	NCT05722327	卵巢上皮癌，透明细胞肾细胞癌
		NCT03785249	
D-1553	益方生物	NCT05497336	批准上市：非小细胞肺癌
		NCT05504278	临床 I/II 期：实体瘤，结直肠癌，胰腺癌
JAB-21822	加科思制药有限公司	NCT05504278	临床 I 期：非鳞状非小细胞肺癌
		NCT06435455	批准上市：非小细胞肺癌
		NCT06166836	临床 II 期：实体瘤，胰腺癌
		NCT06300177	临床 I/II 期：结直肠癌
		NCT04585035	
JAB-21822	加科思制药有限公司	NCT05009329	临床 III 期：非鳞状非小细胞肺癌
		NCT05002270	临床 II 期：胰腺癌，结直肠癌
		NCT05194995	临床 I/II 期：实体瘤，小肠癌，阑尾癌
		NCT05276726	
		NCT06416410	
JMKX001899	济煜医药	NCT06008288	临床 III 期：非小细胞肺癌
		NCT05288205	临床 I 期：胰腺癌，实体瘤，结肠癌，结直
		ChiCTR2200059986	肠癌
GDC-6036	罗氏制药	NCT04449874	临床 III 期：非小细胞肺癌，非鳞状非小细
		NCT04929223、	胞肺癌
		NCT03178552	临床 I 期：实体瘤，结直肠癌

续表

MK-1084	默沙东制药	NCT05067283 NCT06345729 NCT05853367	临床 III 期: 非小细胞肺癌 临床 I 期: 实体瘤, 结直肠癌, 非鳞状非小细胞肺癌, 宫颈癌, 宫颈腺癌
LY3537982	礼来制药	NCT06235983 NCT04956640 NCT06119581	临床 III 期: 非小细胞肺癌, 非鳞状非小细胞肺癌 临床 I/II 期: 结直肠癌, 子宫内膜癌, 胰腺癌, 胆道癌, 卵巢上皮癌 临床 I 期: 实体瘤
JDQ443	诺华制药	NCT05358249 NCT05132075 NCT04699188 NCT05714891 NCT05445843	临床 III 期: 非小细胞肺癌 临床 II 期: 非小细胞肺癌脑转移 临床 I/II 期: 结直肠癌, 实体瘤, 胆道癌, 十二指肠癌, 胰腺癌, 卵巢上皮癌 临床 I 期: 小细胞肺癌
GH35	勤浩医药	NCT05010694	临床 II 期: 非小细胞肺癌, 结直肠癌, 实体瘤, 胰腺癌, 胆道癌, 子宫内膜癌, 宫颈癌
D3S-001	德昇济医药	NCT05410145	临床 I/II 期: 结直肠癌, 非小细胞肺癌, 胰腺癌 临床 I 期: 实体瘤

4.2. KRAS G12D 抑制剂

KRAS G12D 是 12 位甘氨酸(Gly)替换为天冬氨酸(Asp), 是 CRC 和 PC 中最常见的 KRAS 突变类型。与 KRAS G12C 突变不同, KRAS G12D 突变体的 Switch II 口袋中缺乏可靶向的亲核氨基酸, 无法通过共价结合的形式进行靶向, 且 KRAS G12D 突变体的 GTP 水解速率仅为 KRAS G12C 突变体的 33%~50% [38], 因此开发 KRAS G12D 抑制剂更具挑战性。目前尚无获批的 KRAS G12D 靶向抑制剂上市, 大多数小分子抑制剂仍处于早期临床研究阶段。

MRTX1133 是第一个被报道与 KRAS G12D 蛋白具有高度亲和力的非共价结合抑制剂(pM 级), 与 KRAS G12D 结合的选择性是 KRAS 野生型的 700 倍[39]。MRTX1133 在临床前研究中还显示对其它几种 KRAS 突变(G12C、G12V、G13D)和野生型 KRAS 肿瘤的活性, 其选择性与 KRAS 上 H95 残基的结合有关[40]。在完成临床前研究的基础上, MRTX1133 在携带 KRAS G12D 突变实体瘤的 1/2 期临床研究已经开展(NCT05737706)。

siG12D-LODER 是一种可生物降解的聚合物载体, 内含专门针对 KRAS G12D 突变的小干扰 RNA (siG12D), 用于持续递送靶向 KRAS G12D 突变的 siRNA, 其作用机制是阻断 KRAS 蛋白的合成[41]。siG12D-LODER 在体内、体外都减少了 KRAS 表达并显著抑制了 PC 的生长[42]。该药在 2018 年启动了 II 期临床研究, 旨在评估 siG12D-LODER 与化疗药物联合使用治疗局部晚期 PC 的疗效, 在 12 名可评估的患者中, 2 名有反应, 10 名病情稳定, 中位 OS 为 15.1 个月。

HRS-4642 注射液是一种长效非共价脂质体 KRAS G12D 抑制剂, 体外和体内均显示出对 KRAS G12D 突变肿瘤的强大疗效[43]。在 18 例晚期 KRAS G12D 突变的 NSCLC 和 CRC 实体瘤患者中进行的 I 期临床研究显示, 经 HRS-4642 治疗后 11 例患者(61%)病情稳定, 6 例患者(33%)出现病灶的缩小[44]。

RMC-9805 是一款首创选择性、共价、口服的 KRAS G12D 抑制剂, 通过与 KRAS G12D 和亲环蛋白 A 之间形成稳定、高亲和力的非共价三元复合物, 阻断 KRAS 下游信号转导, 从而发挥作用[45]。已公布

的 1/1b 期临床研究结果显示：RMC-9805 在 KRAS G12D 突变胰腺导管腺癌中的 ORR 为 30%，DCR 为 80%，且在不同剂量显示出良好的耐受性和安全性。部分 KRAS G12D 抑制剂及 siRNA 的研究进展见表 2。

Table 2. Research progress of KRAS G12D inhibitors and siRNA
表 2. KRAS G12D 抑制剂及 siRNA 研究进展

化合物名称	研发公司	NCT 编号	全球适应症在研状态
HRS-4642	恒瑞医药	NCT05533463 NCT06427239 NCT06520488	临床 II 期：胰腺癌，胆道癌 临床 I/II 期：实体瘤，结直肠癌 临床 I 期：非小细胞肺癌
AST-001	艾欣达伟医药科技有限公司	NCT06245330	临床 II 期：胰腺癌 临床 I/II 期：实体瘤 临床 I 期：非小细胞肺癌，前列腺癌，乳腺癌，肾细胞癌，食管癌，肝细胞癌，胶质瘤，胃癌，结直肠癌，肝内胆管癌
siG12D-LODER	Silenseed	NCT01676259	临床 II 期：胰腺癌
RNK08954	珞诺生物医药	NCT06667544	临床 I/II 期：实体瘤，结直肠癌，胰腺癌
GDC-7035	基因泰克公司	NCT06619587	临床 I/II 期：实体瘤
AZD0022	阿斯利康	NCT06599502	临床 I/II 期：实体瘤，非小细胞肺癌，胰腺癌，结直肠癌
GFH375	劲方医药	NCT06500676	临床 I/II 期：实体瘤，胰腺癌，非小细胞肺癌
TSN1611	泰励生物医药公司	NCT06385925	临床 I/II 期：实体瘤，胰腺癌，结直肠癌，非小细胞肺癌
MRTX1133	Mirati Therapeutic	NCT05737706	临床 I/II 期：实体瘤
LY3962673	礼来制药	NCT06586515	临床 I 期：结直肠癌，非小细胞肺癌，胰腺癌

4.3. KRAS G12V 抑制剂

KRAS G12V 突变是 12 位甘氨酸(Gly)突变为缬氨酸(Val)，常见于结直肠癌和胰腺癌等实体瘤。靶向 KRAS G12V 抑制剂的开发仍处于探索阶段。有研究报道，源自患者 TILs 的 KRAS G12V 反应性 T 细胞受体 TCRs 可以识别特定 HLA 亚型呈递的 KRAS G12V 突变新抗原，并在体内和体外持续消除肿瘤[46]，因此利用 TCR 进行 T 细胞介导的肿瘤免疫治疗研发 KRAS G12V 抑制剂是一种有前景的方法。目前处于临床研发的部分 KRAS G12V 抑制剂见表 3。

Table 3. Clinical research progress of KRAS G12V inhibitors
表 3. KRAS G12V 抑制剂临床研究进展

化合物名称	研发机构	NCT 编号	全球适应症在研状态
AFNT-211	Affini-T Therapeutics	NCT06105021	临床 I/II 期：实体瘤
NW-301V	新景智源生物科技有限公司	NCT06484790	临床 I 期：结直肠癌，实体瘤，胰腺癌，肺腺癌
RE001 T cell	河南省肿瘤医院	NCT06545201	临床 I 期：实体瘤
CRTKVA11	北京可瑞生物科技有限公司	NCT06767046	临床 I 期：非小细胞肺癌，结直肠癌，实体瘤，胰腺癌
TCR1020-CD8	University of Pennsylvania	NCT06707896	临床 I 期：胰腺癌，结直肠癌

4.4. Pan-KRAS 抑制剂

针对 KRAS 突变肿瘤的治疗，目前全球已上市的仅有四款 KRAS G12C 抑制剂，仍存在较大的临床需求。Pan-KRAS 抑制剂是一类能够靶向多种 KRAS 突变(包括 G12C、G12D、G12V 等)的新型药物，可克服现有 KRAS G12C 抑制剂的局限性，为更广泛的 KRAS 突变肿瘤患者提供治疗选择。目前全球范围内在研的 Pan-KRAS 抑制剂近 40 多款，进入临床研究的却并不多。

RMC-6236 (Revolution Medicines)是一种口服有效且能够穿过血脑屏障的突变 RAS 多选择性抑制剂。在临床前研究中，RMC-6236 已被证明在 NSCLC、CRC 和胰腺导管腺癌等模型中，可持续且有效地抑制各种 KRAS 突变肿瘤的生长，尤其在 KRAS G12D、KRAS G12V 和 KRAS G12R 突变类型[47]。一项 I 期临床试验显示，RMC-6236 在 NSCLC 中的 ORR 为 38%，DCR 为 85%，在胰腺导管腺癌中的 ORR 为 20%和 DCR 为 87% [48]。相关研究进展见表 4。

Table 4. Clinical research progress of Pan-KRAS inhibitors
表 4. Pan-KRAS 抑制剂临床研究进展

化合物名称	研发公司	NCT 编号	全球适应症在研状态
RMC-6236	Revolution Medicines	NCT06625320 NCT06445062	临床 III 期：胰腺癌 临床 I/II 期：非小细胞肺癌，实体瘤，结直肠癌
PF-07985045	辉瑞	NCT06704724	临床 I 期：非小细胞肺癌，结直肠癌，实体瘤，胰腺癌
LY4066434	礼来	NCT06607185	临床 I 期：实体瘤，非小细胞肺癌，胰腺癌，结直肠癌
QTX3544	Quanta Therapeutics	NCT06715124	临床 I 期：实体瘤
BI3706674	勃林格殷格翰制药	NCT06056024	临床 I 期：食管腺癌，胃癌，实体瘤
BGB-53038	百济神州	NCT06585488	临床 I 期：实体瘤，非鳞状非小细胞肺癌，胃癌，胰腺癌，结直肠癌，食管癌
QTX3034	Quanta Therapeutics	NCT06227377	临床 I 期：实体瘤
PF-07934040	辉瑞	NCT06447662	临床 I 期：胰腺癌，结直肠癌，非小细胞肺癌
YL-17231	瓊黎药业	NCT06078800 NCT06096974	临床 I 期：实体瘤，非小细胞肺癌，结直肠癌

5. 间接靶向 KRAS 突变体的抑制

5.1. SOS1 抑制剂

SOS1 是一种鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)，可催化与 KRAS 结合的 GDP 与 GTP 之间的交换，是 KRAS 激活中的限速步骤[49]。SOS1 还可在变构位点与 KRAS-GTP 结合，增强其 GEF 功能，从而构成正反馈调节机制。靶向 SOS 的抑制剂可以破坏 KRAS-SOS 相互作用、阻碍 KRAS 活化，并抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡，具有治疗 KRAS 突变肿瘤的潜力[50]。因此，SOS1 抑制可能会提高 KRAS G12 抑制剂的有效性。目前，SOS1 抑制剂均处于临床前或临床研究阶段。

MRTX0902 是一种具有高脑组织渗透性、口服高生物利用度的 SOS1-KRAS 复合物抑制剂，抑制 SOS1 介导的 KRAS-GTP 交换(IC₅₀ 为 15 nM)。临床前研究结果显示，MRTX0902 与 Adagrasib 联用在 KRAS G12C 突变的人肿瘤异种移植瘤模型的抗肿瘤活性增强[51]。目前，MRTX0902 单药或与 Adagrasib 联用正在携带 KRAS-MAPK 通路突变的晚期实体瘤患者中开展 1/2 期临床试验。

BI-3406 的体内外研究结果显示，其可有效减少 RAS-GTP 的形成，并减少大部分 KRAS G12C 突变和非 KRAS G12C 突变驱动的肿瘤细胞增殖，同时提高 KRAS 依赖性肿瘤对 MEK 抑制剂的敏感性[52]。

一项研究显示,联用 BI-3406 可增强 KRAS G12C 抑制剂的疗效并改善 KRAS 突变肿瘤的耐药性[53][54]。其衍生物 BI-1701963 单独或与 KRAS G12C 抑制剂、MAPK 抑制剂的联用正处在临床研究中。相关研究见表 5。

Table 5. Clinical research progress of SOS inhibitors
表 5. SOS 抑制剂临床研究进展

化合物名称	研发机构	NCT 编号	全球适应症在研状态
MRTX0902	Mirati Therapeutics	NCT05578092	临床 I/II 期: 非小细胞肺癌, 结直肠癌, 实体瘤
ZG2001	苏州泽璟生物制药	NCT06237413	临床 I/II 期: 实体瘤
HYP-6589	四川惠宇制药	NCT06712680	临床 I/II 期: 实体瘤, 非小细胞肺癌
BAY3498264	拜耳医药	NCT06659341	临床 I 期: 实体瘤
BI-1701963	勃林格殷格翰制药	NCT04111458 NCT04185883	临床 I 期: 实体瘤, 非小细胞肺癌, 肺腺癌, 结直肠癌, 胆道癌, 胰腺癌

5.2. SHP2 抑制剂

SHP2 由 PTPN11 基因编码, 是 RAS/MAPK 信号通路中的关键节点蛋白, 其通过调控 SOS1 的活性以促进 KRAS 的 GTP 结合状态[55]。抑制 SHP2 可阻断 KRAS 的激活, 显示出治疗 KRAS 突变肿瘤的潜力。临床前研究显示, 对 SHP2 和 KRAS 的共抑制能改变肿瘤细胞的信号转导, 并调节肿瘤微环境(TME), 从而导致对免疫治疗的敏感性增加[56]。SHP2 抑制剂可通过阻断 RAS 的核苷酸循环增强 KRAS 抑制剂的疗效[57]。目前正在进行 SHP2 抑制剂 RMC-4630 单用, 与 KRAS G12C 抑制剂 Sotorasib、Adagrasib 联用疗效的临床试验。相关研究见表 6。

Table 6. Clinical research progress of SHP2 inhibitors
表 6. SHP2 抑制剂临床研究进展

化合物名称	研发机构	NCT 编号	全球适应症在研状态
JAB-3312	加科思制药有限公司	NCT04720976 NCT05288205 NCT06416410	临床 III 期: 非鳞状非小细胞肺癌 临床 I/II 期: 实体瘤, 非小细胞肺癌, 结直肠癌, 胰腺癌
GH21	勤浩医药	NCT05183243 NCT06322095 NCT06306456	临床 II 期: 实体瘤 临床 I/II 期: 非小细胞肺癌 临床 I 期: 结直肠癌, 胰腺癌
JAB-3068	加科思制药有限公司	NCT03565003 NCT03518554	临床 I/II 期: 非小细胞肺癌, 结直肠癌, 实体瘤 临床 I 期: 食管鳞癌, 黑色素瘤, 头颈部鳞状细胞癌
BR-790	江西青峰药业	NCT05715398	临床 I/II 期: 实体瘤, 非小细胞肺癌
ERAS-601	NiKang Therapeutics	NCT04959981	临床 I/II 期: 实体瘤, 非小细胞肺癌, 急性髓系白血病 临床 I 期: 结直肠癌, 头颈部鳞状细胞癌, 脊索瘤
Batoprotafib	诺华制药		临床 I/II 期: 非小细胞肺癌, 结直肠癌, 实体瘤 临床 I 期: 食管鳞癌, 黑色素瘤, 头颈部鳞状细胞癌
Vociprotafib	Revolution Medicines		临床 II 期: 非小细胞肺癌 临床 I/II 期: 实体瘤 临床 I 期: 妇科肿瘤, 子宫肉瘤, 结直肠癌, 胰腺癌
MK-0472	默沙东制药	NCT05853367	临床 I 期: 实体瘤

6. 结语与展望

RAS 基因在约 1/3 的恶性肿瘤患者中发生突变, 其中 KRAS 突变是恶性肿瘤最常见的功能获得性突变之一, 占 RAS 突变的 85%。KRAS 基因编码 KRAS 蛋白, 突变的 KRAS 蛋白一直被视为肿瘤靶向治疗的重要目标。但由于 KRAS 分子表面除 GTP 结合位点外几乎没有可与其他小分子化合物结合的口袋, 因此从被发现以来的几十年间, KRAS 一直被认为是不可成药的靶点。随着 KRAS G12C 突变体蛋白调控口袋的发现, 以及 2021 年全球首款针对 KRAS G12C 突变靶向药物索托拉西布(Sotorasib)的获批, 才开启了 KRAS 靶向治疗的新纪元。

随着对 KRAS 驱动肿瘤发生发展复杂性认识的不断深入, 从直接靶向 KRAS G12 和 Pan-KRAS 抑制剂的出现, 到创新的免疫治疗和联合治疗策略的探索, 使 KRAS 突变肿瘤的靶向治疗取得了重大进展。但尽管许多接受 KRAS G12C 抑制剂 Sotorasib 和 Adagrasib 治疗的患者观察到临床获益, 但随之而来的获得性耐药和继发突变正在和将限制其临床应用。获得性耐药包括继发或并发的 KRAS 耐药性改变, 涉及上下游或平行旁路信号的激活、肿瘤微环境的改变等[58]。一方面, 需要继续研发结构新颖、机制独特的强效抑制剂以克服由新突变引起的耐药性; 另一方面, 将 KRAS 抑制剂与其它药物联合使用, 如免疫检查点抑制剂、化疗药物等或有望提高疗效, 克服耐药。此外, KRAS G12 突变所导致的下游(如 MEK/ERK、PI3K/Akt 等通路)的异常激活, 使肿瘤继发产生了复杂的自身及微环境的重塑, 因此, 将现有 KRAS G12C 抑制剂与下游信号通路抑制剂联用已在临床前研究中显示出有效性[59], 目前许多相关的临床试验正在开展。但值得注意的是, 同时靶向下游信号蛋白的抑制, 可能导致更高的不良事件发生率和更大的毒性, 同时, 复杂的药物相互作用也可能增加治疗的不确定性。因此, 应深刻认识肿瘤对 KRAS 抑制剂的耐药机制和下游信号途径分子机制的复杂性, 开发更安全、更有效的治疗方案。

基金项目

云南省科技人才与平台计划(202305AF150054)。

参考文献

- [1] Uprety, D. and Adjei, A.A. (2020) KRAS: From Undruggable to a Druggable Cancer Target. *Cancer Treatment Reviews*, **89**, Article ID: 102070. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102070>
- [2] Liu, P., Wang, Y. and Li, X. (2019) Targeting the Untargetable KRAS in Cancer Therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **9**, 871-879. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.03.002>
- [3] Parikh, K., Banna, G., Liu, S.V., Friedlaender, A., Desai, A., Subbiah, V., *et al.* (2022) Drugging KRAS: Current Perspectives and State-of-Art Review. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01375-4>
- [4] Meng, M., Zhong, K., Jiang, T., Liu, Z., Kwan, H.Y. and Su, T. (2021) The Current Understanding on the Impact of KRAS on Colorectal Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **140**, Article ID: 111717. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111717>
- [5] Luo, J. (2021) KRAS Mutation in Pancreatic Cancer. *Seminars in Oncology*, **48**, 10-18. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2021.02.003>
- [6] Huang, L., Guo, Z., Wang, F. and Fu, L. (2021) KRAS Mutation: From Undruggable to Druggable in Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 386. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00780-4>
- [7] Stephen, A.G., Esposito, D., Bagni, R.K. and McCormick, F. (2014) Dragging Ras Back in the Ring. *Cancer Cell*, **25**, 272-281. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.017>
- [8] Pantsar, T. (2020) The Current Understanding of KRAS Protein Structure and Dynamics. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **18**, 189-198. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.12.004>
- [9] Hall, B.E., Bar-Sagi, D. and Nassar, N. (2002) The Structural Basis for the Transition from Ras-GTP to Ras-GDP. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**, 12138-12142. <https://doi.org/10.1073/pnas.192453199>
- [10] Iversen, L., Tu, H., Lin, W., Christensen, S.M., Abel, S.M., Iwig, J., *et al.* (2014) Ras Activation by SOS: Allosteric Regulation

- by Altered Fluctuation Dynamics. *Science*, **345**, 50-54. <https://doi.org/10.1126/science.1250373>
- [11] Bos, J.L., Rehmann, H. and Wittinghofer, A. (2007) GEFs and GAPs: Critical Elements in the Control of Small G Proteins. *Cell*, **129**, 865-877. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.018>
 - [12] Moore, A.R., Rosenberg, S.C., McCormick, F. and Malek, S. (2020) RAS-Targeted Therapies: Is the Undruggable Drugged? *Nature Reviews Drug Discovery*, **19**, 533-552. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0068-6>
 - [13] Indini, A., Rijavec, E., Ghidini, M., Cortellini, A. and Grossi, F. (2021) Targeting KRAS in Solid Tumors: Current Challenges and Future Opportunities of Novel KRAS Inhibitors. *Pharmaceutics*, **13**, Article 653. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050653>
 - [14] Judd, J., Abdel Karim, N., Khan, H., Naqash, A.R., Baca, Y., Xiu, J., *et al.* (2021) Characterization of KRAS Mutation Subtypes in Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **20**, 2577-2584. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-21-0201>
 - [15] Waters, A.M. and Der, C.J. (2018) KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **8**, a031435. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031435>
 - [16] Simanshu, D.K., Nissley, D.V. and McCormick, F. (2017) RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell*, **170**, 17-33. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.009>
 - [17] Sebastian, M., Eberhardt, W.E.E., Hoffknecht, P., Metzenmacher, M., Wehler, T., Kokowski, K., *et al.* (2021) KRAS G12C-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Cohort from the German Prospective, Observational, Nation-Wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*, **154**, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.005>
 - [18] Gao, G., Liao, W., Ma, Q., Zhang, B., Chen, Y. and Wang, Y. (2020) KRAS G12D Mutation Predicts Lower TMB and Drives Immune Suppression in Lung Adenocarcinoma. *Lung Cancer*, **149**, 41-45. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.09.004>
 - [19] Zdanov, S., Mandapathil, M., Abu Eid, R., Adamson-Fadeyi, S., Wilson, W., Qian, J., *et al.* (2016) Mutant KRAS Conversion of Conventional T Cells into Regulatory T Cells. *Cancer Immunology Research*, **4**, 354-365. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-15-0241>
 - [20] Adachi, Y., Ito, K., Hayashi, Y., Kimura, R., Tan, T.Z., Yamaguchi, R., *et al.* (2020) Epithelial-to-Mesenchymal Transition Is a Cause of Both Intrinsic and Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibitor in KRAS G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **26**, 5962-5973. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2077>
 - [21] Canon, J., Rex, K., Saiki, A.Y., Mohr, C., Cooke, K., Bagal, D., *et al.* (2019) The Clinical KRAS(G12C) Inhibitor AMG 510 Drives Anti-Tumour Immunity. *Nature*, **575**, 217-223. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1694-1>
 - [22] Ostrem, J.M., Peters, U., Sos, M.L., Wells, J.A. and Shokat, K.M. (2013) K-Ras (G12C) Inhibitors Allosterically Control GTP Affinity and Effector Interactions. *Nature*, **503**, 548-551. <https://doi.org/10.1038/nature12796>
 - [23] Blair, H.A. (2021) Sotorasib: First Approval. *Drugs*, **81**, 1573-1579. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01574-2>
 - [24] Fell, J.B., Fischer, J.P., Baer, B.R., Blake, J.F., Bouhana, K., Briere, D.M., *et al.* (2020) Identification of the Clinical Development Candidate MRTX849, a Covalent KRAS^{G12C} Inhibitor for the Treatment of Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 6679-6693. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b02052>
 - [25] Dhillon, S. (2023) Adagrasib: First Approval. *Drugs*, **83**, 275-285. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01839-y>
 - [26] Yaeger, R., Uboha, N.V., Pelster, M.S., Bekaii-Saab, T.S., Barve, M., Saltzman, J., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Adagrasib Plus Cetuximab in Patients with KRAS^{G12C}-Mutated Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Discovery*, **14**, 982-993. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-24-0217>
 - [27] Briere, D.M., Li, S., Calinisan, A., Sudhakar, N., Aranda, R., Hargis, L., *et al.* (2021) The KRAS^{G12C} Inhibitor MRTX849 Reconditions the Tumor Immune Microenvironment and Sensitizes Tumors to Checkpoint Inhibitor Therapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, **20**, 975-985. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-20-0462>
 - [28] Jänne, P.A., Smit, E.F., de Marinis, F., Laskin, J., Gomez, M.D., Gadgeel, S., *et al.* (2022) LBA4 Preliminary Safety and Efficacy of Adagrasib with Pembrolizumab in Treatment-Naïve Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a KRAS^{G12C} Mutation. *Immuno-Oncology and Technology*, **16**, Article ID: 100360. <https://doi.org/10.1016/j.iotech.2022.100360>
 - [29] Mok, T.S.K., Lawler, W.E., Shum, M.K., Dakhil, S.R., Spira, A.I., Barlesi, F., *et al.* (2021) KRYSTAL-12: A Randomized Phase 3 Study of Adagrasib (MRTX849) versus Docetaxel in Patients (pts) with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with KRAS^{G12C} Mutation. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, TPS9129-TPS9129. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps9129
 - [30] Zhou, Q., Meng, X., Sun, L., Huang, D., Yang, N., Yu, Y., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of KRAS G12C Inhibitor IBI351 Monotherapy in Patients with Advanced NSCLC: Results from a Phase 2 Pivotal Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 1630-1639. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.08.005>
 - [31] Shi, Z., Weng, J., Niu, H., Yang, H., Liu, R., Weng, Y., *et al.* (2023) D-1553: A Novel KRAS^{G12C} Inhibitor with Potent and

- Selective Cellular and *in Vivo* Antitumor Activity. *Cancer Science*, **114**, 2951-2960. <https://doi.org/10.1111/cas.15829>
- [32] Li, Z., Dang, X., Huang, D., Jin, S., Li, W., Shi, J., *et al.* (2024) Garsorasib in Patients with *KRAS*^{G12C}-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer in China: An Open-Label, Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **12**, 589-598. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00110-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00110-3)
- [33] Cassier, P.A., Doms, C.A., Gazzah, A., Felip, E., Steeghs, N., Rohrberg, K.S., *et al.* (2023) KontRASt-01 Update: Safety and Efficacy of JDQ443 in *KRAS* G12C-Mutated Solid Tumors Including Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 9007-9007. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.9007
- [34] Shi, Y., Fang, J., Xing, L., Yao, Y., Zhang, J., Liu, L., *et al.* (2025) Glecirasib in *KRAS*^{G12C}-Mutated Nonsmall-Cell Lung Cancer: A Phase 2b Trial. *Nature Medicine*, **31**, 894-900. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03401-z>
- [35] Purkey, H. (2022) Abstract ND11: Discovery of GDC-6036, a Clinical Stage Treatment for *KRAS* G12C-Positive Cancers. *Cancer Research*, **82**, ND11. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2022-nd11>
- [36] Peng, S., Si, C., Zhang, Y., Van Horn, R.D., Lin, X., Gong, X., *et al.* (2021) Abstract 1259: Preclinical Characterization of LY3537982, a Novel, Highly Selective and Potent *KRAS*-G12C Inhibitor. *Cancer Research*, **81**, Article 1259. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2021-1259>
- [37] Murciano-Goroff, Y.R., Heist, R.S., Kuboki, Y., Koyama, T., Ammakkanavar, N.R., Hollebecque, A., *et al.* (2023) Abstract CT028: A First-in-Human Phase I Study of LY3537982, a Highly Selective and Potent *KRAS* G12C Inhibitor in Patients with *KRAS* G12C-Mutant Advanced Solid Tumors. *Cancer Research*, **83**, CT028. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2023-ct028>
- [38] Yu, Z., He, X., Wang, R., Xu, X., Zhang, Z., Ding, K., *et al.* (2023) Simultaneous Covalent Modification of K-Ras(G12D) and K-Ras(G12C) with Tunable Oxirane Electrophiles. *Journal of the American Chemical Society*, **145**, 20403-20411. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c05899>
- [39] Wang, X., Allen, S., Blake, J.F., Bowcut, V., Briere, D.M., Calinisan, A., *et al.* (2021) Identification of MRTX1133, a Noncovalent, Potent, and Selective *KRAS*^{G12D} Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 3123-3133.
- [40] Wei, D., Wang, L., Zuo, X., Maitra, A. and Bresalier, R.S. (2024) A Small Molecule with Big Impact: MRTX1133 Targets the *KRAS*^{G12D} Mutation in Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, **30**, 655-662. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-2098>
- [41] Titze-de-Almeida, R., David, C. and Titze-de-Almeida, S.S. (2017) The Race of 10 Synthetic RNAi-Based Drugs to the Pharmaceutical Market. *Pharmaceutical Research*, **34**, 1339-1363. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2134-2>
- [42] Zordev Khvalevsky, E., Gabai, R., Rachmut, I.H., Horwitz, E., Brunschwig, Z., Orbach, A., *et al.* (2013) Mutant *KRAS* Is a Druggable Target for Pancreatic Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 20723-20728. <https://doi.org/10.1073/pnas.1314307110>
- [43] Zhou, C., Li, C., Luo, L., Li, X., Jia, K., He, N., *et al.* (2024) Anti-Tumor Efficacy of HRS-4642 and Its Potential Combination with Proteasome Inhibition in *KRAS* G12D-Mutant Cancer. *Cancer Cell*, **42**, 1286-1300.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.06.001>
- [44] Zhou, C., Li, W., Song, Z., Zhang, Y., Zhang, Y., Huang, D., *et al.* (2023) LBA33 a First-in-Human Phase I Study of a Novel *KRAS* G12D Inhibitor HRS-4642 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring *KRAS* G12D Mutation. *Annals of Oncology*, **34**, S1273. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.025>
- [45] Jiang, L., Menard, M., Weller, C., Wang, Z., Burnett, L., Aronchik, I., *et al.* (2023) Abstract 526: RMC-9805, a First-in-Class, Mutant-Selective, Covalent and Oral *KRAS*^{G12D}(ON) Inhibitor That Induces Apoptosis and Drives Tumor Regression in Preclinical Models of *KRAS*^{G12D} Cancers. *Cancer Research*, **83**, 526-526. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2023-526>
- [46] Ai, Q., Li, F., Zou, S., Zhang, Z., Jin, Y., Jiang, L., *et al.* (2023) Targeting *KRAS*^{G12V} Mutations with HLA Class II-Restricted TCR for the Immunotherapy in Solid Tumors. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1161538. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161538>
- [47] Koltun, E.S., Rice, M.A., Gustafson, W.C., Wilds, D., Jiang, J., Lee, B.J., *et al.* (2022) Abstract 3597: Direct Targeting of *KRAS*^{G12X} Mutant Cancers with RMC-6236, a First-in-Class, RAS-Selective, Orally Bioavailable, Tri-Complex RAS^{MULTI}(ON) Inhibitor. *Cancer Research*, **82**, 3597-3597. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2022-3597>
- [48] Filis, P., Salgkakis, D., Matikas, A. and Zerdas, I. (2025) Breakthrough in RAS Targeting with Pan-RAS(ON) Inhibitors RMC-7977 and RMC-6236. *Drug Discovery Today*, **30**, Article ID: 104250. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104250>
- [49] Kessler, D., Gerlach, D., Kraut, N. and McConnell, D.B. (2021) Targeting Son of Sevenless 1: The Pacemaker of *KRAS*. *Current Opinion in Chemical Biology*, **62**, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.02.014>
- [50] Winter, J.J.G., Anderson, M., Blades, K., Brassington, C., Breeze, A.L., Chresta, C., *et al.* (2015) Small Molecule Binding Sites on the Ras: SOS Complex Can Be Exploited for Inhibition of Ras Activation. *Journal of Medicinal Chemistry*, **58**, 2265-2274. <https://doi.org/10.1021/jm501660t>

- [51] Sudhakar, N., Yan, L., Qiryaqos, F., Engstrom, L.D., Laguer, J., Calinisan, A., *et al.* (2024) The SOS1 Inhibitor MRTX0902 Blocks KRAS Activation and Demonstrates Antitumor Activity in Cancers Dependent on KRAS Nucleotide Loading. *Molecular Cancer Therapeutics*, **23**, 1418-1430. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-23-0870>
- [52] Hofmann, M.H., Gmachl, M., Ramharter, J., Savarese, F., Gerlach, D., Marszalek, J.R., *et al.* (2021) BI-3406, a Potent and Selective SOS1-KRAS Interaction Inhibitor, Is Effective in KRAS-Driven Cancers through Combined MEK Inhibition. *Cancer Discovery*, **11**, 142-157. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-0142>
- [53] Daley, B.R., Sealover, N.E., Finniff, B.A., Hughes, J.M., Sheffels, E., Gerlach, D., *et al.* (2025) SOS1 Inhibition Enhances the Efficacy of KRAS^{G12C} Inhibitors and Delays Resistance in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Research*, **85**, 118-133. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-3256>
- [54] Thatikonda, V., Lyu, H., Jurado, S., Kostyrko, K., Bristow, C.A., Albrecht, C., *et al.* (2024) Co-Targeting SOS1 Enhances the Antitumor Effects of KRAS^{G12C} Inhibitors by Addressing Intrinsic and Acquired Resistance. *Nature Cancer*, **5**, 1352-1370. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00800-6>
- [55] Lu, X., Yu, R., Li, Z., Yang, M., Dai, J. and Liu, M. (2024) JC-010a, a Novel Selective SHP2 Allosteric Inhibitor, Overcomes RTK/Non-RTK-Mediated Drug Resistance in Multiple Oncogene-Addicted Cancers. *Cancer Letters*, **582**, Article ID: 216517. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216517>
- [56] Fedele, C., Li, S., Teng, K.W., Foster, C.J.R., Peng, D., Ran, H., *et al.* (2021) SHP2 Inhibition Diminishes KRAS^{G12C} Cycling and Promotes Tumor Microenvironment Remodeling. *Journal of Experimental Medicine*, **218**, e20201414. <https://doi.org/10.1084/jem.20201414>
- [57] Nichols, R.J., Haderk, F., Stahlhut, C., Schulze, C.J., Hemmati, G., Wildes, D., *et al.* (2018) RAS Nucleotide Cycling Underlies the SHP2 Phosphatase Dependence of Mutant BRAF-, NF1- and RAS-Driven Cancers. *Nature Cell Biology*, **20**, 1064-1073. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0169-1>
- [58] Tanaka, N., Lin, J.J., Li, C., Ryan, M.B., Zhang, J., Kiedrowski, L.A., *et al.* (2021) Clinical Acquired Resistance to KRAS^{G12C} Inhibition through a Novel KRAS Switch-II Pocket Mutation and Polyclonal Alterations Converging on RAS-MAPK Reactivation. *Cancer Discovery*, **11**, 1913-1922. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-0365>
- [59] Miyashita, H., Kato, S. and Hong, D.S. (2024) KRAS G12C Inhibitor Combination Therapies: Current Evidence and Challenge. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1380584. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1380584>